Klinische Prüfung der Wirksamkeit von d-Penicillamin bei der Behandlung schizophrener Patienten.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Johannes Burgemeister

Saarbrücken

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547310_0076

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Klinische Prüfung der Wirksamkeit von d-Penicillamin bei der Behandlung schizophrener Patienten

1 Literaturübersicht

2 Ausführung und Umstände der Doppel-Blindstudie

3 Problemstellung

3 a Versuch der statistischen Auswertung

4 Deskriptive Einzelfallanalyse

5 Vergleichende Symptombesprechung mit Hilfe des Remissionsquotienten und Diskussion

6 Zusammenfassung

7 Literatur

AUS DER UNIVERSITÄTS-NERVENKLINIK HOMBURG/SAAR

Direktor: Professor Dr. med. H.-H. Meyer

KLINISCHE PRÜFUNG DER WIRKSAMKEIT VON d-PENICILLAMIN BEI DER BEHANDLUNG SCHIZOPHRENER PATIENTEN.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von

Johannes BURGEMEISTER
geb. am 22. Oktober 1944 in Jena

Dekan: Professor Dr. med. G. A. JUTZLER

Referenten: Professor Dr. med. W. SCHMITT
Professor Dr. med. I. JURNA

Tag der mündlichen Prüfung: 11. September 1974

Literaturübersicht

Greiner und Nicolson berichteten 1964 über bräunliche Hautverfärbungen bei Pat. mit langdauernder (mehrere Jahre) Chlorpromazintherapie. Sie beobachteten diese Verfärbungen seit 1958 und legen in ihrer jetzigen Arbeit 12 Obduktionsberichte vor, von Pat., die während der Chlorpromazintherapie verstarben und deren Haut auffallend braun gefärbt war. Sie zielen darauf ab, die Orte der Ablagerung dieses Pigments zu erkennen und gleichzeitig dieses Pigment zu identifizieren. Mit Hilfe verschiedener Methoden versuchten sie das Pigment zu färben bzw. seine Natur im Fluorescenzmikroskop zu klären. Als Ergebnis ihrer Bemühungen zeigte sich, daß alles daraufhinwies, daß es sich um Melanin handeln müsse. Ablagerungen des Pigments fanden sich in allen inneren Organen. Melanin wird bekanntlich gebildet, indem sich aus Tyrosin über Dihydroxyphenylalanin (DOPA), welches in einer komplizierten Reaktionsfolge, wobei die Seitenkette des DOPA einen Pyrrolring bildet, zum Indolchinon umgewandelt, aus dem durch Polymerisation die dunklen Pigmente, die Melanine entstehen. Dieser gesamte Ablauf wird nur durch ein einziges Enzym, durch die zu den Phenol-Oxydasen gehörende Tyrosinase, ein kupferhaltiges Enzym, katalysiert. Die Melanin-produktion erfolgt im Cytoplasma von Melanocyten und steht unter hormonaler und neuraler Kontrolle. Der Bestand an Pigment in den einzelnen Melanocyten ist bestimmt durch ein dynamisches Gleichgewicht zwischen dunkelnden Stoffen, das sind alpha - und beta - Melanocytenstimulierendes Hormon (MSH), Androgen und Östrogen und Schilddrüsenextrakt und aufhellenden Stoffen,

das sind Adrenalin, Noradrenalin und der bedeutende Faktor Melatonin, das sich in der Zirbeldrüse findet, verschiebt sich nun das Gleichgewicht zur aufhellenden oder dunkelnden Seite, ergibt sich ein geänderter Pigmentgehalt der Melanocyten. Chlorpromazin zeigt eine Wirkung auf Adrenalin und Noradrenalin, deren Freisetzung es vermindert und dadurch ein relatives Übergewicht der dunkelnden Stoffe schafft, wie man an den beschriebenen Fällen sehen kann, die alle eine zunehmende Pigmentierung unter Chlorpromazin zeigten Melatonin, der stärkste aufhellende Faktor, wird in der Zirbeldrüse aus Serotonin gebildet. Serotonin wird acethyliert und in einer zweiten Stufe zu Melatonin methyliert. Normalerweise wird Melatonin zu 6 Hydroxymelatonin verstoffwechselt, zu einem Stoff dessen halluzinogene Wirkung von Mc Isaac 1961 beschrieben wurde. Er wies auch als erster auf die Ähnlichkeit des Melatonins mit der halluzinogenen Droge Harmalin hin.
Melanin könnte aber auch durch Cyclodehydratation verstoffwechselt werden zu 10-Methoxyharmalan, das eng verwandt mit Harmalin ist, einem bekannten halluzinatorischem Agenz. Es scheint auch möglich, daß bei einem angeborenen Fehlen von O-Methyltransferase, die in der 2. Stufe der Melatoninbildung aus Serotonin wirkt, sich ein Harmalinalkaloid direkt aus dem 5-Methoxyrtyptamin bilden könnte.
K. Kanig, U. Breyer weisen allerdings auf die Schwächen dieser Hypothese hin.
Sie zeigen auf, daß die Melanosen bei nicht mit Chlorpromazin behandelten Schizophrenen oder die starke Pigmentierung bei langdauernder Chlorpromazintherapie und ein Zusammenhang mit dem Melatoninstoffwechsel in keiner Weise erwiesen ist.

Sie deuten daraufhin, daß Melatonin beim Menschen eventuell auf einem ganz anderen Gebiet (dem der Sexualhormone) wirke und zum anderen sei die Natur des Pigments, das Greiner und Nicolson untersuchten nicht völlig geklärt.
Sie führen die Wirkung der Metalcaptase nicht auf die Beeinflussung des Kupferstoffwechsels zurück, sondern schreibe n seine positive Wirkung dem Einfluß auf den Sulfhydrylstoffwechsel zu.
Greiner und Nicolson 1964 versuchten nun die Melaninproduktion zu bremsen, indem sie einen kupferchelatkomplex bildenden Stoff, d-Penicillamin (ß, ß-Dimethylcystein) verabreichten, um die Aktivität der kupferhaltigen Tyrosinase zu mindern und tatsächlich nahm die Pigmentierung der Patienten ab, wie sie an Hautbiopsien zeigten.
6 Patienten mit Hautverfärbungen gaben sie für 4 Wochen 3 x 300 mg d-Penicillamin je 6 Tage und schoben am 7. Tag eine Mineralgabe ein nach der Methode von Fister Boulding und Baker, die diese bei Morbus Wilson anwenden, um die Metalle, die neben dem Kupfer dem Körper entzogen werden, wieder zuzuführen. Am Ende des Versuchs erwiesen sich 4 Pat. als merklich gebessert, einer als mäßig gebessert, nur einer war unverändert geblieben. Bei den 4 ersten war die Hautpigmentation nahezu völlig verschwunden.
Die Forscher machten die interessante Beobachtung, daß bei Schizophrenen, die d-Penicillamin erhielten, um die Hautverfärbung zu therapieren, sich nicht nur die Pigmentation änderte, sondern daß sich auch der psychische Zustand vieler Patienten besserte.
Die Autoren beobachteten wie auch andere Forscher ein Anwachsen der Melanose bei Schizophrenen und führten es auf die Phenothiazintherapie zurück,

überprüften aber an Hand von necrobioptischen Material Schizophrener Patienten aus den Jahren 1947-1949 -damals gab es eine Phenothiazin-therapie noch nicht- ob nicht auch bei ihnen sich eine zunehmende Pigmentation zeigen ließe. Und tatsächlich fanden sie vermehrte Pigmentation an den gleichen Stellen wie bei den bereits erwähnten 12 obduzierten mit Chlorpromazin behandelten Patienten, nur war die Konzentration des Pigments nicht so ausgeprägt.
Ausgehend von diesen Beobachtungen formulierten sie die Hypothese, daß die unkontrollierte Melanogenese bei Schizophrenen Ergebnis eines congenitalen Defekts in der Melatoninproduktion lokalisiert in der Zirbeldrüse sei und daß dieser ein bedeutender pathogenetischer Faktor der Schizophrenie sei.
Angeregt durch die Beobachtung, daß sich bei der Therapie der Hautverfärbung schizophrener Pat. nicht nur diese besserte, sondern auch der psychische Zustand der Pat., unternahmen Nicolson und Greiner 1966 einen Doppel-Blind Versuch um die Wirkung des d-Penicillamins bei Schizophrenie deutlicher zeigen zu können.
Sie wählten 10 Pat. im Alter zwischen 21 und 42 Jahren nach zwei Kriterien aus: 1. Die Diagnose mußte Schizophrenie lauten. 2. Die konventionelle Therapie ohne Erfolg geblieben sein. (Elektroschock und Insulin -Coma Therapie). Alle Pat. standen unter Phenothiazintherapie, die beibehalten wurde.
5 Pat. bekamen d-Penicillamin verabreicht, 1200 mg die für 6 x 6 Tage, jeweils am 7. Tag wurde eine Mineralergänzung gegeben nach Fischer et al (1958).5 Patienten bekamen Placebo.

Alle erhielten eine Diät, die pro Tag ungefähr 1 mg Kupfer enthielt.
Vor dem Versuch und am 10., 20. und 30. Tag des Versuchs wurde im 24 Stunden Urin die Kupferausscheidung gemessen nach der Methode von Fleury und Courtois (1946). Gleichzeitig wurde der Serumcoeruloplasminspiegel bestimmt nach Houchin (1958). In der Absicht den Einfluß auf die Melanogenese zu prüfen wurden Hautbiopsien zu Beginn und am Ende des Versuchs entnommen. Man zählte jeweils die Pigmentzellen im ausgestanzten Feld. Der psychische Zustand der Pat. wurde nach der Whittenborn Skala eingeschätzt, außerdem gaben noch Schwestern und Psychiater ihr Urteil ab und notierten ihre Beobachtungen während des Versuchs und sollten entscheiden, welcher Pat. nun Placebo und welche das Medikament bekommen hätten. So hatten sie drei Kriterien zur Festlegung des Geisteszustandes der Pat., 1. die Einschätzung nach der Whittenborn Skala, 2. den Bericht der Schwestern und 3. den Psychiater.
Als Ergebnis ihres Versuchs fanden sich eine signifikante höhere Kupferausscheidung bei fünf Pat., die d-Penicillamin bekommen hatten. Der Serumcoeruloplasminspiegel wurde nicht deutlich beeinflußt. An Hand der Hautbiopsien konnten vier der Pat. der Medikamentengruppe zugeordnet werden, obwohl die Zahl der Pigmentzellen bei allen zehn Pat. abgenommen hatte, was an der Cu-Diät liegen könnte. Das klinische Personal beobachtete übereinstimmend eine psychische Besserung bei den fünf mit dem Medikament behandelten Pat. Die Besserung zeigte sich sowohl bei den positiven als auch den negativen Symptomen.

Die Whittenborn Skala zeigte eine Abnahme der Punkte bei den behandelten Pat. Weitere Analysen ergaben, daß die Besserung der negativen Symptome wie mangelnde Initiative, schlechte soziale Einordnung, mangelnde persönliche Pflege und unangemessenes Verhalten besonders deutlich war gegenüber den sogenannten positiven Symptomen wie Halluzinationen, Wahn usw. Ferner hatten sich deutlich geänderte Merkmale wie schizophrene Erregung, paranoide Schizophrenie und hebephrene Schizophrenie. Andere Merkmale der Whittenborn Skala hatten sich nicht verändert.

Die Autoren sehen ihren Versuch als Anregung zu weiteren gründlicheren Untersuchungen für ihre Hypothese der Zirbeldrüsendysfunktion bei der Schizophrenie. Aus der Literatur geht ferner hervor, beschrieben durch Hollister et al., daß die Metalcaptase den Pyridoxinstoffwechsel beeinflußt, dahingehend, daß bei langdauernder Therapie ein Pyridoxinmangel auftritt.

Die Autoren konnten an zwei Gruppen von Schizophrenen zeigen, denen sie einmal Metalcaptase ohne zusätzliches Pyridoxin und einmal Metalcaptase mit Pyridoxin gaben, daß Metalcaptase einen Antipyridoxineffekt hat. Mit Hilfe des Tryptophanbelastungstests zeigte sich beider ersten Gruppe unter der Behandlung mit Metalcaptase ein deutliches Ansteigen der Xanturen- und Kynureninsäure im Urin nach Tryptophangabe. Bei der zweiten Gruppe änderte sich unter der Tryptophanbelastung die Xanturen- und Kynureninsäureausscheidung nicht wesentlich.

Die Autoren empfehlen deswegen bei der Behand-

lung von Schizophrenien eine Ergänzungstherapie mit Pyridoxin zu treiben.
In Deutschland berichteten Helmchen, Hippius et al, in einer vorläufigen Mitteilung über die Behandlung von fünf schizophrenen Defektsyndromen, angeregt durch die Arbeiten von Greiner und Nicolson. Sie sahen in allen Fällen eine Zunahme der Aktivität und der affektiven Bewegtheit. Diese Besserungen seien bereits in der ersten Behandlungswoche aufgetreten und von einer starken Erhöhung der Kupferausscheidung im Urin begleitet.
Ein von Hippius angekündigter Vortrag über diese Erfolge unterblieb allerdings.
Eine weitere Arbeit, die sich mit der Wirkung von d-Penicillamin auf schizophrene Pat. beschäftigte, von M. Adler et al aus dem Klinikum Steglitz beschreibt ebenfalls eine geringe Antriebssteigerung bei schwer dynamisch reduzierten schizophrenen Patienten. Diese zwar statistisch gesicherten Ergebnisse werden von den Autoren selbst als möglicherweise zu positiv gewertet, da ihre in einer Doppelblindstudie in einer Verhaltensskala miteinander verglichenen Paare hinsichtlich dieser Skalen nicht zwei gleiche Gruppen darstellen so daß die Besserung möglicherweise durch diese statistischen Beurteilungsartefakt im Sinne einer mittleren Angleichung als zu positiv erscheinen.

Ausführung und Umstände der Doppel-Blindstudie

Neunzehn Patienten vorwiegend aus dem schizophrenen Formenkreis wurden auslesefrei in den

Versuch genommen.
Alle Patienten wurden nach der Aufnahme sofort mit Perazin (Taxilan) in einer Dosierung von ca. 300 mg/die behandelt. Wenn es sich als notwendig erwies, war Haloperidol und/oder Valium zur weiteren Dämpfung erlaubt.
Elf Patienten erhielten zusätzlich d-Penicillamin in einer Dosierung von 4 x 2 Kapsel täglich, was einer Dosis von 1,2 gr./die entspricht. Jeden 7. Tag wurde entsprechend dem Vorgehen von Greiner und Mitarbeiter die Therapie mit Metalcaptase ausgesetzt und stattdessen eine Tablette mit Spurenelementen verabreicht.
Acht Patienten bekamen an Stelle des d-Penicillamins Milchzucker in gleich aussehenden Kapseln. Außerdem erhielten alle Patienten eine kupferarme Diät: Verboten an Fleisch waren: Leber, an Brot und Getreide waren: Vollkornbrot und Haferflocken, an Käsesorten: Edamer und Schmelzkäse, an Gemüsen: Hülsenfrüchte, Spinat, Pilze (außer Pfifferlingen), an Früchten: alle Arten von Nüssen, Mandeln, auch Marzipan, Feigen, Datteln, an Konserven: grüne Bohnen, grüne Erbsen, Reineclauden und grüne Stachelbeeren, überhaupt alle Konserven aus Schwarzblechdosen.
Zur Befunddokumentation bedienten wir uns der Lochkarten, die gemeinsam von den Universitätskliniken Berlin West, Erlangen, Homburg/Saar, Mainz und Münster entwickelt wurden (D. Bente et all Methodenkritischer Beitrag zur klinischen Wirksamkeitsprüfung von Psychopharmaka Reprinted from P. B. Bradley and P. Hoch (Editors) Neuropsychopharmakology, vol. 3 Elsevier Publishing Company Amsterdam 1964 Printed in the

Netherlands).
Bei diesen Lochkartenbelegen handelt es sich um eine sogenannte Stammkarte, in der die wesentlichsten anamnestischen Daten, die Einzelheiten der Therapie und das Urteil über das Behandlungsergebnis eingetragen werden.
2. um eine sogenannte Ergänzungskarte A zur Registrierung von 114 somatischen Merkmalen,
3. um eine sogenannte Ergänzungskarte B, die für die Aufnahme von 110 psychopathologischen Merkmalen ausgerichtet ist.
Für unsere Doppelblindstudie füllten wir die Stammkarte und die Ergänzungskarte B jeweils am Tag der Aufnahme, dem ersten Tage, dem 3. Tage, dem 5. Tage, dem 10. Tage, dem 20. Tage, dem 30. Tage, dem 40. Tage, dem 50. Tage und dem 60. Tage aus.
Zusätzlich protokollierten wir den Verlauf jedes Einzelfalles im Klartext, um eventuell im Dokumentationssystem untergehende Situationsnyancen zu erfassen und die Möglichkeit einer deskriptiven Einzelfallanalyse zu haben.
Wir hielten die Fallzahl klein, weil wir die Untersuchung im Sinne einer pilot study gedacht hatten. Ein begrenzender Faktor stellte obendrein der hohe Preis von Metalcaptase dar. Ausgedehntere Untersuchungen sollten vom Ergebnis dieser Studie abhängig gemacht werden.

Problemstellung

d-Penicillamin als Bereicherung in der Therapie schizophrener Psychosen?
Die der vorliegenden Fragestellung angemessen erscheinenden statistischen Prüfmethoden wären der Vorzeichentest oder der λ^2 Test nach McNemar. Beide Verfahren zeigen jedoch keine überzufälligen Veränderungen zwischen den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten, weder für die Experimentalgruppe noch die Kontrollgruppe an. Zum Teil liegt das mit an der geringen Zahl registrierter Fälle.
Auch die beim Likelihood Test positiv formulierte Null-Hypothese, was bedeutet, daß sich beide Behandlungsmethoden in ihren Ergebnissen unterscheiden müßten, ergab keine statistisch signifikante Aussage.
Wir beschränkten uns daher auf die Beschreibung unserer Beobachtungen. Eine Möglichkeit, dies in angemessener Weise zu tun, ist der Remissionsquotient (RQ). Dieser drückt aus, in wieviel Prozent der Fälle innerhalb eines bestimmten Beobachtungszeitraumes unter der Behandlung ein Symptom verschwunden ist, wobei 100 % vor Behandlungsbeginn sich auf jene Anzahl Patienten bezieht, welche das Symptom aufweisen. (Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie: Über das gemeinsame Vorgehen einer deutschen und schweizerischen Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der Psychiatrischen Dokumentation, Band 100 Heft 1 Zürich 1967 J. Angst et all).

Einzelfallanalyse - Kontrollgruppe

1. Fall:

Patientin J. Z., Code (I-Zahl) 4 26 11 15 79, Beruf: Hausfrau, Diagnose: paranoid-halluzinatorische Schizophrenie. Behandlung während 30 Tagen mit Placebo und 62 Tagen mit Taxilan (Perazin). Nach dem 44. Tag schließt sich eine ESB an. Am 2. Behandlungstag treten zusätzlich Geruchs- u. Geschmackhalluzinationen auf.
Am 20. Tag scheinen die Halluzinationen nicht mehr zu bestehen. Im übrigen zeigt die Pat. keinerlei Besserung, so daß am 44. Tag die Placebobehandlung abgebrochen wird und eine ESB sich anschließt, die jedoch auch keinerlei Erfolge zeigt.
Am 60. Tag bei der Entlassung ist das Zustandsbild der Pat. nicht wesentlich geändert. Allerdings zeigt sie eine Distanzierung von den quälenden Wahninhalten.

2. Fall

Patient M., Code 3 13 09 43 52, Beruf: Student, Diagnose: Schizophrenie.
Behandlung während 38 Tagen mit Placebo und 66 Tagen mit Perazin.
Bis zum 10. Tag wirkt der Pat. ratlos, stumpf, kontaktlos und interesselos. Er ist antriebsschwach, nicht krankheitseinsichtig. Somatisch unauffällig, keine vegetativen Störungen.
Am 30. Tag ist er weiterhin kontaktlos, äußert pessimistische und skeptische Gedanken über seine Zukunft.

Affektiv matt, psychodynamische Konstellation reduziert.
Am 40. Tag hat sich sein Zustand nicht wesentlich geändert. Er ist eine Spur lockerer geworden, zeigt jedoch noch deutliche Kontaktschwäche und Konzentrationsstörung.
Am 50. Tag bahnt sich eine deutliche Besserung an. Er wirkt aufgeschlossener, spricht spontan bei den Visiten, sucht Anschluß bei den Mitpatienten. Inzwischen ist die Gabe von Placebo abgebrochen worden.
Am 60. Tag zeigt der Pat. keine groben psychopathalogischen Auffälligkeiten mehr, vielleicht noch eine geringe Antriebsminderung. Er wird beschwerdefrei entlassen, sein Verhalten ist situationsadäquat.

3. Fall
Patientin T. L., Code: 4 07 10 31 76, Beruf: Hausfrau, Diagnose: paranoide Schizophrenie. Behandlung während 30 Tagen mit Placebo und Perazin.
Am Tage vor Behandlungsbeginn: mißtrauisch, expansives Wahnsystem, Zerfahrenheit, inkohärentes Denken, Stimmung dysphorisch, Affekt explosiv.
Am 15. Tag kommt Pat. freundlich ins Zimmer. Zustand unverändert, nur ruhiger.
Am 20. Tag ruhig, geordnetes Verhalten, keinerlei Korrektur und Einsicht in die Krankhaftigkeit ihrer Gedanken.
Am 30. Tag wird Pat. entlassen. Ihr Zustand ist unverändert geblieben.

4. Fall

Der Patient B., Code: 03 22 11 26 07, Beruf: Fabr. Arbeiter, Diagnose: paranoid-halluzinatorische Schizophrenie.
Behandlung während 54 Tagen mit Perazin, 38 Tagen mit Placebo und 19 Tagen mit Lyogen.
Am 10. Tag ist der Pat. antriebsgemindert, kontaktarm, leicht lenkbar.
Am 20. Tag keine Änderung.
Am 30. Tag keine Änderung, absolut keine Distanzierung von seinem Wahnsystem.
Am 40. Tag Wahnsystem in gleicher Härte vorhanden. Da Blutdruckwerte niedrig, 3 x 1 Akrinor Tabl. appliziert. Placebo Behandlung ist abgeschlossen.
Am 50. Tag keinerlei Distanzierung von seinem Wahnsystem, wirkt insgesamt aufgelockerter. SGPT mit 32,0 mU/ml deutlich erhöht.
Am 60. Tag Wahnsystem unverändert, affektiv nach wie vor stark verarmt, getriebene und agitierte Psychomotorik ist verschwunden.
Bei Entlassung keine wesentliche Besserung, Wahnsystem bleibt real.

5. Fall

Patient H. B., Code: 03 26 04 44 05, Beruf: Kfm. Lehrling, Diagnose: Hebephrenie.
Behandlung während 37 Tagen mit Placebo und 50 Tagen mit Perazin.
Bis zum 10. Tag ist der Pat. inkohärent, läppisch und distanzlos, zeigt Echopraxie und Echomomie.
Eine chronische Hepatitis kommt hinzu.
Am 20. Tag distanzlos und läppisch, etwas ruhiger.

Am 30. Tag zeigt Pat. wieder Echopraxie, Echomomie und Echolalie, ist unruhig, läppisch, affektiv flach, seine vegetativen Funktionen sind gut.
Am 40. Tag zeigt er keine Änderung des psychischen Bildes, allerdings bietet Pat. keine akut psychotischen Wahninhalte mehr. Pat. zu keiner andauernden Tätigkeit fähig.
Am 50. Tag weiterhin läppisch und distanzlos; Zerfahrenheit des Gedankenganges, psychomotorisch ruhig.
Am 60. Tag ist sein Verhalten distanzierter, zerfahrener Gedankengang und läppisches Verhalten sind nicht zu kompensieren.
Am 70. Tag keine Besserung des Allgemeinzustandes zu verzeichnen.
Bei Entlassung psychopathologisches Bild wenig geändert, läppisch, distanzlos, Störungen im intentionalen Bereich.

6. Fall

Patientin M. K., Code: 04 11 07 41, Beruf: früher (Studentin), Diagnose: Schizophrenie.
Behandlung während 39 Tagen mit Placebo und 48 Tagen mit Perazin.
Am 2. Tag fühlt sich Pat. nachmittags schon besser, weniger depressiv, will mehr Kontakt.
Am 10. Tag Depression ganz weg, fühlt sich sehr wohl, Schlaf etwas unruhig, arbeitet auf Station, religiöse Inhalte nur etwas zugedeckt.
Am 20. Tag keine Klagen, Pat. fühlt sich voll arbeitsfähig, keine Schlafstörungen mehr.

Bei Entlassung keine akuten Inhalte und Symtome, gelegentlich etwas läppisch, weiterhin bigott und sendungsbewußt, gegenüber letzter Entlassung jetzt doch antriebsstärker.

7. Fall

Patientin G. M., Code 04 22 04 28 53, Beruf: Hausfrau, Diagnose: 2. Schub einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie.
Behandlung während 37 Tagen mit Placebo und 46 Tagen mit Perazin.
Am 2. Behandlungstag bietet Pat. weiterhin ein stuporöses Bild, die Kontaktaufnahme bleibt schwierig, sie leugnet, Stimmen zu hören, ist aggressiv gegen Mitpatienten.
Am 5. Tag ruhiger, Kontakt besser herzustellen.
Am 10. Tag ruhig und geordnet, gute Kontaktmöglichkeit, gibt an, Stimmen gehört zu haben, die ihr Befehle erteilten. Beeinflussungserlebnisse, starke Ichbezogenheit, Gedankenabriß des öfteren. Schlaf und Essen deutlich gebessert.
Am 20. Tag innerliche Unruhe, Gedankenabreißen in geringerem Umgang, Angabe von akustischen Halluzinationen seltener.
Am 30. Tag die Halluzinationen hören auf, kein Gedankenabreißen mehr, noch etwas läppisches Verhalten.
Bei Entlassung sehr gut gebesserter Zustand.

8. Fall

Patientin R., Code: 04 06 21 25, Beruf: Hausfrau, Diagnose: katatone Schizophrenie.

Behandlung während 8 Tagen mit Placebo, 33 Tagen mit Perazin und 34 Tage mit Phenergan.
Am 5. Tag sehr agitiert und umtriebig, ständiger Rededrang, Reden sind zerfahren, äußerst distanzlos, ab dem 5. Tag ESB.
Am 10. Tag wirkt die Pat. ruhiger, Stimmung euphorisch, Denken ideenflüchtig, zerfahren.
Am 20. Tag deutlich ruhiger, immer noch bisweilen agitiert, Stimmung gehoben, Denken ideenflüchtig, aber nicht mehr zerfahren.
Am 30. Tag Denken formal und inhaltlich geordnet, Stimmung euphorisch, Benehmen distanzlos.
Bei Entlassung Pat. ist ruhig geworden, die Stimmung ausgeglichen, gut gebesserter Zustand.

d-Penicillamingruppe

1. Fall
Patient H. M., Code: 03 18 02 33 54, Beruf: Schreiner, Diagnose: paranoide Schizophrenie.
Behandlung während 38 Tagen mit Metalcaptase und 62 Tagen mit Perazin.
Am 5. Tag keine wesentliche Änderung.
Am 10. Tag ist Pat. etwas zugänglicher, weniger ängstlich, sucht Kontakt.
Am 20. Tag allmähliche Distanzierung, Stimmung ausgeglichen, deutlich antriebsstärker, gute Konzentrationsfähigkeit.
Am 30. Tag frei von akuten Inhalten, noch etwas flach.
Bei Entlassung noch etwas verhalten, leicht antriebsarm, sonst aber ausgeglichen, gute Remission.

2. Fall:

Patientin H. T., Code: 03 10 42 86, Beruf: Hausangestellte, Diagnosen: 1. katatoner Stupor, 2. Defektzustand.

Behandlung während 37 Tagen mit Metalcaptase und 43 Tagen mit Perazin. Vor der Aufnahme bereits Zeichen energetischer Insuffiziens.

Am 5. Tag keine Änderung des stuporösen Bildes.

Am 10. Tag deutliche Lockerung, Pat. reagiert auf Fragen.

Am 20. Tag spotane Zuwendung, Pat. verläßt das Bett, sucht Kontakt zu Mitpatienten.

Am 30. Tag können bereits Rehabilitierungsmaßnahmen besprochen werden. Bei Entlassung keine akuten Inhalte und Symptome, deutliche Antriebsverarmung.

Gesamturteil: gute Durchbrechung eines Stupors und günstige Beeinflussung der akuten Symptomatik, kein Einfluß auf Defekt.

3. Fall:

Patient B. M., Code: 1 16 09 04, Beruf: Kfm. Angestellter, Diagnose: Schizophrenie.

Behandlung während 40 Tagen mit Metalcaptase und 48 Tagen mit Perazin.

Am 10. Tag stark schizoide Konstitution, ängstlich im Traum, distanzierter Kontakt mit seinen Mitpatienten.

Am 20. Tag hat Pat. besseren Kontakt, Untersuchung wegen einer Steißbeinfistel.

Am 30. Tag Erwähnung von Wahninhalten, von denen der Pat. sich nicht distanziert hat, kontaktlos, antriebsgemindert, konzentrationsgestört.

Am 40. Tag Metalcaptase Gabe beendet, ohne daß ein Erfolg zu verzeichnen ist. Phasein-Medikation, Pat. ist ängstlich, psychomotorisch verlangsamt, Wahninhalt besteht weiter.
Am 50. Tag Kontaktschwäche, Interesselosigkeit, Konzentrationsschwäche. Wahninhalt besteht weiter.
Bei Entlassung kein befriedigender Erfolg.

4. Fall:
Patientin G. K., Code: 04 21 12 39 40, Beruf: Fremdsprachensekretärin, Diagnose: Schizophrenia simplex.
Behandlung während 36 Tagen mit Metalcaptase und 45 Tagen mit Parazin.
Am 5. Tag Kontakt etwas leichter herzustellen, erzählt spontan, sie habe Konzentrationsstörungen.
Am 10. Tag keine Explorationsmöglichkeit, autistisch kontaktlos .
Am 20. Tag Kontakt besser herzustellen, fühlt sich nach eigenen Angaben insgesamt besser.
Am 30. Tag gibt Pat. an, es gehe ihr besser, bleibt bei ihren bisherigen Gedanken, daß ihre Krankheit durch Probleme ausgelöst wurde, über die sie nicht sprechen möchte.
Am 40. Tag ihre Probleme hätten sich gelöst, möchte aber nicht über sie sprechen.
Bei Entlassung weniger antriebsgestört als bei der Aufnahme, scheint von psychotischen Inhalten frei, Kontaktaufnahme bis zur Entlassung insgesamt gesehen nicht möglich.

5. Fall:

Patientin M. R., Code: 04 13 01 18 22, Beruf: Hausfrau, Diagnose: Schizophrener Defektzustand.
Behandlung während 28 Tagen mit Metalcaptase und 36 Tagen mit Perazin.
Am 5. Tag Reden zerfahren, Denken paranoid, dynamisch entleert, autistisch kontaktarm, Befinden unverändert.
Am 20. Tag entspricht psychisches Bild dem der Vortage.
Am 30. Tag Zustand unverändert, Pat. gibt an, keine Stimmen mehr zu hören.
Bei Entlassung keine wesentliche Besserung zu verzeichnen.

6. Fall:

Patientin A. F., Code: 04 14 10 21 17, Beruf: Rentnerin (früher Sekretärin), Diagnose: Schizophrenie.
Behandlung während 38 Tagen mit Metalcaptase und 72 Tagen mit Perazin.
Am 5. Tag äußert Geheimdienstideen sehr oft, absolutes Mißtrauen gegenüber dem Pflegepersonal, unverändertes Zustandsbild.
Am 10. Tag zum erstenmal nettes Verhalten gegenüber einer Schwester.
Am 20. Tag Patientin geordneter geworden, freundlich zugewandt, Exanthem festgestellt, deshalb Valium abgesetzt.
Am 30. Tag erscheint Pat. insofern gebessert, daß sie nur noch auf Befragen über ihre Geheimdienstmission berichtet und nicht mehr spontan darüber spricht.

Am 40. Tag Pat. läßt sich schlecht führen, wird umtriebiger, das frühere Wahnsystem ist beibehalten.
Am 50. Tag Pat. sieht ein, daß sie krank ist, lächelt über frühere Geheimdienstideen.
Bei Entlassung leicht euphorisch und antriebsgesteigert, keine vollständige Remission.

7. Fall:
Patientin F. B., Code: 04 10 04 26 03, Beruf: ohne, Diagnosen: 1. paranoide Schizophrenie, 2. Lues latens sero-positiva.
Behandlung während 36 Tagen mit Metalcaptase und 65 Tagen mit Perazin.
Am 30. Tag besteht das Wahnsystem mit Wahnideen und Wahnwahrnehmungen weiterhin, krankheitsuneinsichtig, insgesamt keine Änderung des Krankheitsbildes.
Am 60. Tag keinerlei Korrektur des Wahnsystems, affektive Verarmung, Nelson-Test positiv.
Am 70. Tag und bei Entlassung korrigiert Pat. Inhalte des Wahnsystems nicht, ist aber von diesem Wahnsystem nicht mehr gequält, und ist ohne innere Beteiligung.

8. Fall:
Patientin A. T., Code: 04 11 03 23 32, Beruf: Hausfrau, Diagnose: Schizophrenie.
Behandlung während 19 Tagen mit Metalcaptase und 22 Tagen mit Perazin.
Am 5. Tag Gedankengänge etwas geordneter, gewisse Krankheitseinsicht, Distanzierung von paranoiden Ideen.

Am 10. Tag krankheitseinsichtig.
Am 20. Tag völlig ruhig und geordnet.
Bei Entlassung gebesserter Zustand.

9. Fall:
Patientin K., Code: 04 17 02 10 02, Beruf: früher Schneiderin, Diagnose: paranoide Schizophrenie.
Behandlung während 17 Tagen mit Metalcaptase und 20 Tagen mit Perazin.
Am 10. Tag keine wesentliche Besserung. Pat. wirkt zugänglicher, Stimmungslage gehobener, Klagen über Schmerzen unter rechten Rippenbogen.
Am 20. Tag Hepatitis festgestellt, Pat. wird auf Isolierstation verlegt.
Bei Entlassung aus Isolierstation Behandlung der Schizophrenie nicht abgeschlossen. Bei psychiatrischer Nachuntersuchung ist Pat. ausgeglichen und im affektiven Bereich modulationsfähig, keine akuten psychotischen Zeichen.

10. Fall:
Patientin C. S., Code: 04 26 04 40 84, Beruf: Bürogehilfin, Diagnose: Schizophrenie.
Behandlung während 37 Tagen mit Metalcaptase und 54 Tagen mit Perazin.
Am 3. Tag wirkt Pat. etwas lebhafter, sie sei nicht mehr so depressiv, damit meine sie, sie sei nicht mehr so traurig und habe mehr Lust zum Gespräch.
Am 10. Tag wirkt Pat. dysphorisch, verkriecht sich bei der Visite unter der Bettdecke, Pat. klagt über "psychotische Zustände", es fresse richtig in ihr, sie leide an einem innerlichen Druck.

Am 20. Tag klagt Pat. über depressive Zustände, habe Angst, wage sich nicht heraus, sie könne nicht schlafen, gelegentlich wirkt Pat. läppisch.
Am 30. Tag wirkt Pat. nach wie vor unverändert, ihre Stimmung sei schwankend, mal manisch mal depressiv, sie habe keine richtige Arbeitslust.
Bei Entlassung praktisch unverändertes Befinden, Pat. wird probeweise nach Rücksprache mit Vater entlassen.

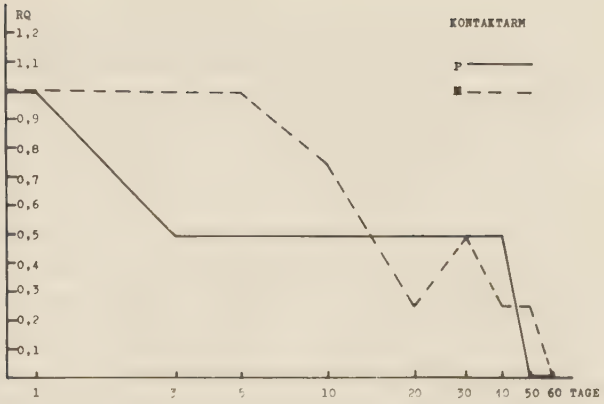
11. Fall

Patient T. W., Code: 03 18 07 42 94, Beruf: Student, Diagnose: paranoide Schizophrenie.
Behandlung während 8 Tagen mit Metalcaptase und 28 Tagen mit Parazin.
Am 2. Tag glaubt Pat. sich stark beobachtet und verfolgt, fühlt sich schlecht behandelt, nutzt die Gelegenheit, um sich zweimal aus der Klinik zu entfernen.
Am 5. Tag sehr gespannt und ängstlich, lauert ständig auf eine Möglichkeit zum Entweichen.
Am 10. Tag wiederum entwichen und mußte eingefangen werden.
Am 20. Tag ESB, Pat. wurde ruhiger, seltener einschießende dranghafte Impulse, Wahninhalte etwas in den Hintergrund gerückt.
Am 30. Tag motorisch ruhiger sonst unverändert.
Am 40. Tag Merkfähigkeit herabgesetzt, Gedankengang beginnt sich zu normalisieren, bisherige extrapyramidale Hyperkinesen treten nur noch selten auf.
Am 50. Tag unruhig, umtriebig, dissimuliert paranoide Inhalte.

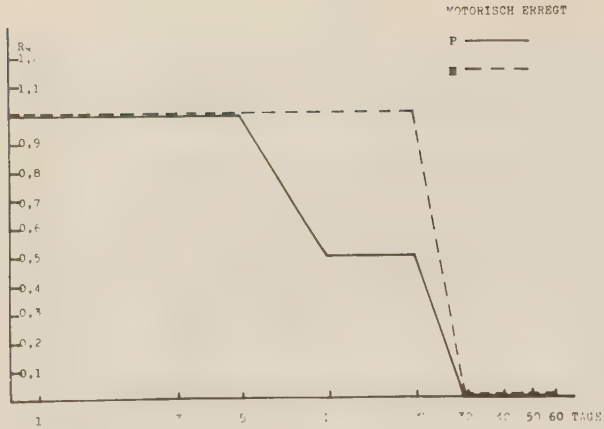
Am 60. Tag antriebsarm, ruhig.
Am 70. Tag läppisch, antriebsschwach, unkonzentriert, affektiv flach.
Bei Entlassung keine Besserung festzustellen, dynamische Entleerung, affektive Verflachung, Konzentrationsmangel.

Vergleichende Symptombesprechung mit Hilfe des Remissionsquotienten und Diskussion

Von den in unseren Ergänzungskarten B(eine Lochkarte) enthaltenen 110 psychopathologischen Merkmalen wählten wir für die Auswertung 14 Symptome,die noch am ehesten einen Unterschied erkennen ließen zwischen der mit d-Penicillamin behandelten Gruppe und jener Gruppe,die Placebo,ein Milchzuckerpräparat erhielt.
Da statistische Prüfmethoden wie der Vorzeichentest, der χ^2 Test nach McNemar oder die beim Likelihood-Test positiv formulierte Null-Hypothese keine statistisch signifikanten Aussagen erlauben,was hauptsächlich an der geringen Zahl registrierter Fälle liegt,beschränken wir uns auf die Beschreibung unserer Beobachtungen mit Hilfe des Remissionsquotienten,der ausdrückt in wieviel Prozent der Fälle innerhalb eines bestimmten Beobachtungszeitraumes unter der Behandlung ein Symptom verschwunden ist,wobei 100 % vor Behandlungsbeginn sich auf jene Anzahl von Patienten bezieht,welche das Symptom aufweisen.
Hierzu möchten wir auf die folgenden Diagramme verweisen,auf denen P die mit d-Penicillamin behandelte Gruppe beschreibt bzw. das Symptom und M die Kontrollgruppe,die Milchzuckerkapseln erhielt. Beide Gruppen erhielten zusätzlich Perazin(Taxilan) und bei Bedarf Haloperidol oder Valium.

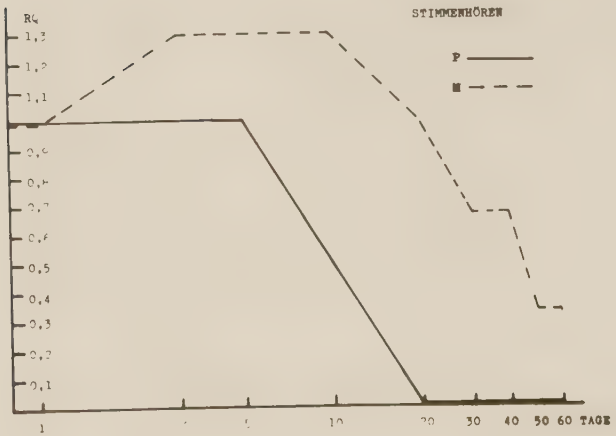


Wie aus der Kurve oben ersichtlich ist das Symptom Kontaktarm bei der d-Penicillamin-gruppe am 3. Behandlungstag bereits bei der Hälfte der Patienten nicht mehr vorhanden. Eine weitere Besserung zeigt sich erst am 40. Behandlungstag. Am 50. Behandlungstag ist das Symptom nicht mehr nachweisbar. Die Kontrollgruppe zeigt einen langsameren Rückgang der Symptome. Am Ende der Behandlung ist jedoch kein Unterschied mehr zwischen beiden Gruppen vorhanden.



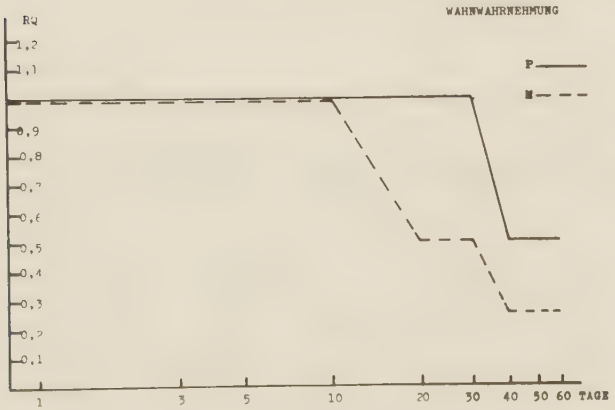
MOTORISCH ERREGT

Beim Symptom Motorisch Erregt findet sich bereits am 10. Behandlungstag ein Rückgang des Symptoms bei der Hälfte der Patienten aus der d-Penicillamingruppe. Am 30. Tag ist das Symptom bei beiden Gruppen nicht mehr nachweisbar.

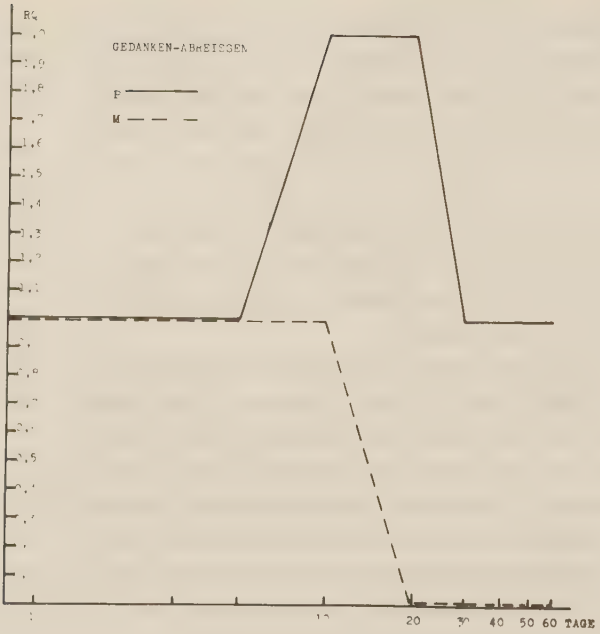


STIMMENHÖREN

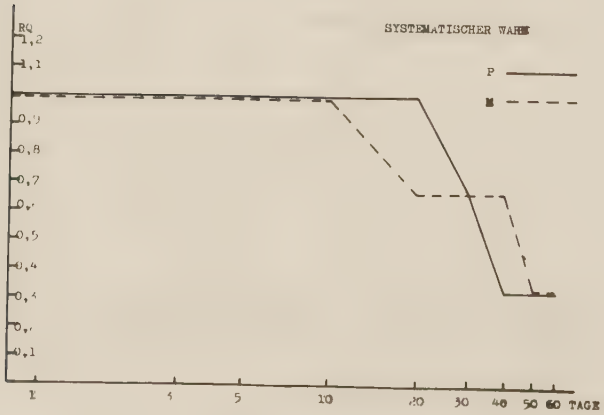
Beim Symptom Stimmenhören zeigt sich am 10. Behandlungstag eine Reduktion des Symptoms bei der Hälfte der Patienten aus der d-Penicillamingruppe. Am 20. Tag ist das Symptom in dieser Gruppe nicht mehr nachweisbar.
Die Kontrollgruppe bietet am 3. Tag eine Zunahme des Symptoms, um erst gegen Ende der Behandlung abzunehmen, ohne sich jedoch völlig zu verlieren.
Die folgenden Symptomdiagramme Wahnwahrnehmung, Gedankenabreißen, Sytematischer Wahn, Paranoide Beziehungserlebnisse, Sprunghaft Zerfahren, Optische Halluzinationen, Läppisch, Affektlahm, Stuporös, Gehoben sowie Sprachlich Erregt weisen keine verwertbaren Unterschiede in der Änderung der Symptome auf.



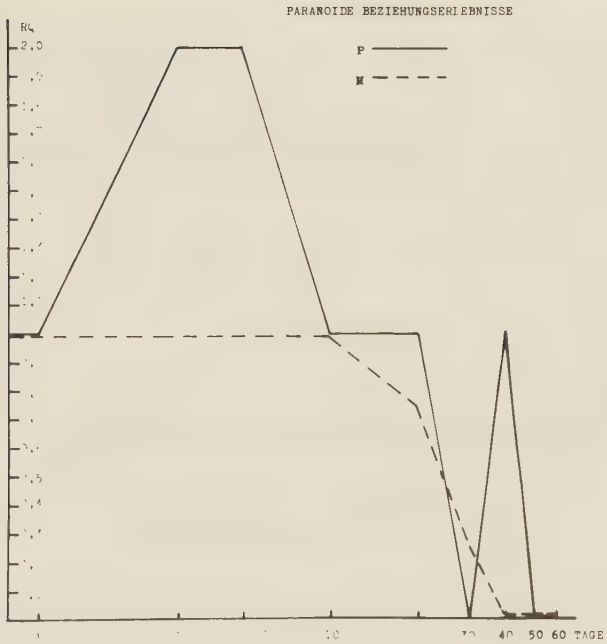
WAHNWAHRNEHMUNG



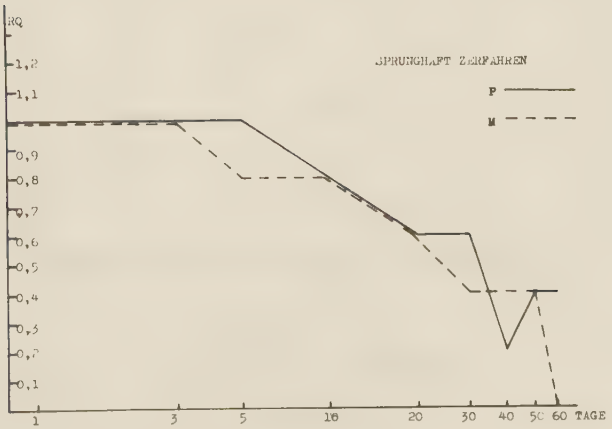
GEDANKEN-ABREISSEN



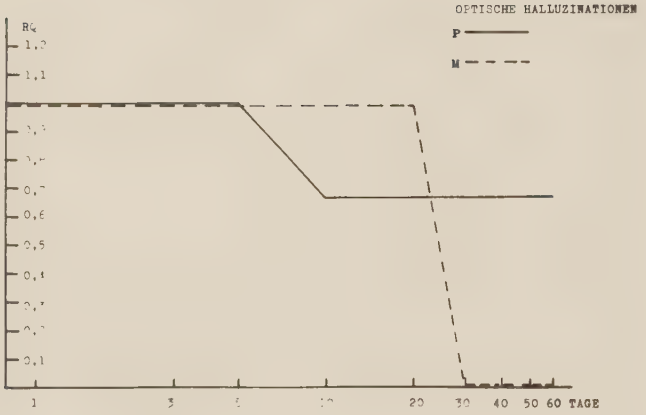
SYSTEMATISCHER WAHN



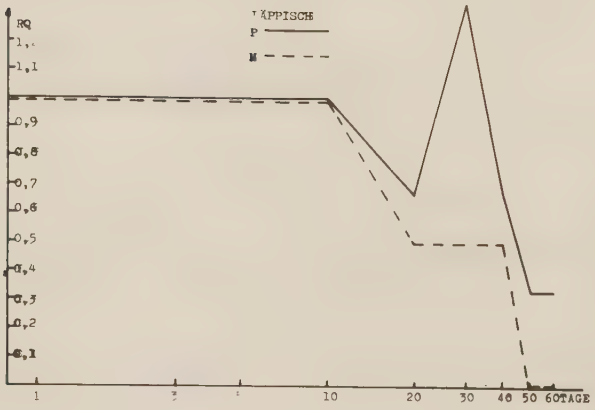
PARANOIDE BEZIEHUNGSERLEBNISSE



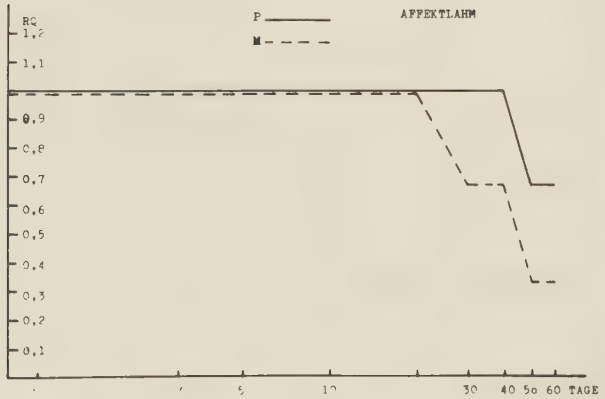
SPRUNGHAFT ZERFAHREN



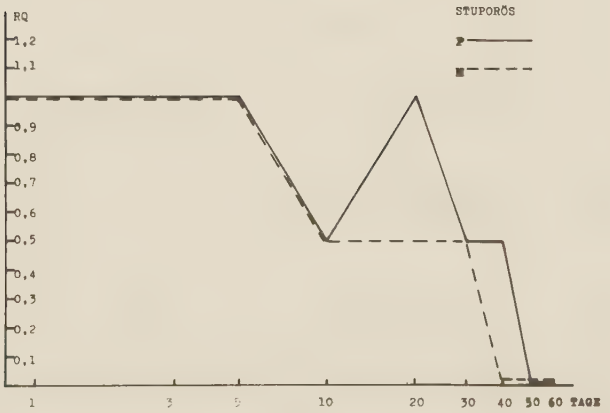
OPTISCHE HALLUZINATIONEN



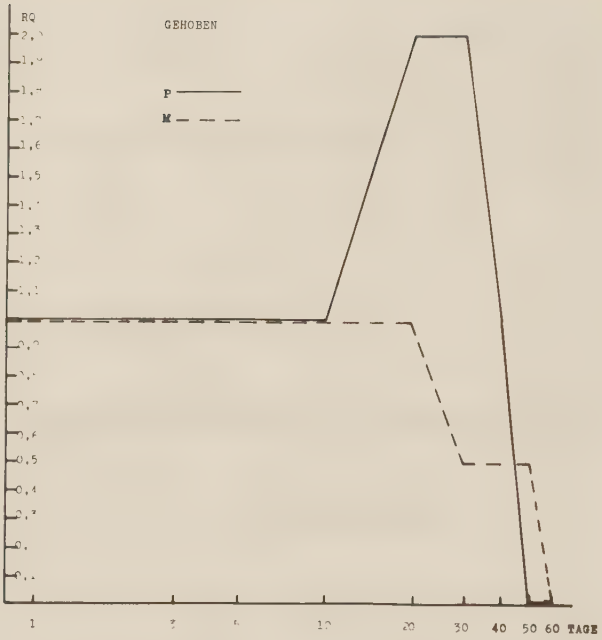
LÄPPISCH



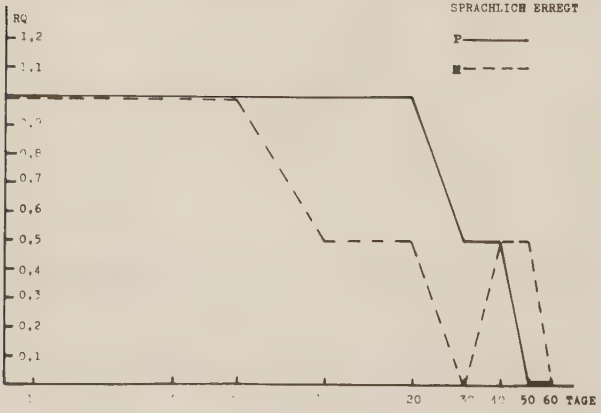
AFFEKTLAHM



STUPORÖS



GEHOBEN



SPRACHLICH ERREGT

Die Auswertung der mit Hilfe des Remissionsquotienten gewonnener Diagramme deutet daraufhin, daß bei Patienten des schizophrenen Formenkreises bestimmte Symptome günstig beeinflußt werden können durch die Gabe von d-Penicillamin. In unserem Falle trifft das zu für die Symptome Kontaktarmut, motorisch erregt sowie Stimmenhören. Die positive Wirkung des d-Penicillamins zeigt sich in einer frühzeitigeren Abnahme der genannten Symptome gegenüber der Kontrollgruppe. Wie aus unseren Kurven ersichtlich, tritt die Wirkung des d-Penicillamins bereits zwischen dem 5. und 10. Behandlungstag ein.
Die bei beiden Gruppen sich zeigende Abnahme der übrigen Symptome dürfte wohl eher der Wirkung des Taxilans als der von d-Penicillamin zuzuschreiben sein.
Als Ergebnis der deskriptiven Einzelfallanalyse, die den Gesamteindruck des Untersuchers wiedergibt, also nur eine subjektive Bewertung darstellt, zeigte sich in der Kontrollgruppe, die 8 Patienten umfaßte, eine Besserung bei 4 Patienten. In der d-Penicillamingruppe, die 11 Patienten umfaßte, wurden von den Untersuchern bei Abschluß der Behandlung 6 Patienten als gebessert bezeichnet.
Bei den gebesserten Patienten aus der d-Penicillamingruppe handelt es sich 1. um Pat. H. M. mit der Diagnose paranoide Schizophrenie, 2. um Pat. H . T. mit den Diagnosen katatoner Stupor und Defektzustand, 3. um Pat. G. K. mit der Diagnose Schizophrenia simolex, bei der eine Antriebssteigerung sowie Befreiung von psychotischen Inhalten gesehen wurde, 4. um Pat. A. F. mit der Diagnose Schizo-

phrenie, wo zum Ende der Behandlung eine Antriebssteigerung und leichte Euphorie beobachtet wurden,
5. um Pat. A. T. mit der Diagnose Schizophrenie,
6. um Pat. K. mit der Diagnose paranoide Schizophrenie. Pat. ist bei Entlassung ausgeglichen, im affektiven Bereich modulationsfähig und bot keine psychotischen Zeichen mehr.

Unsere mit Hilfe des Remissionsquotienten und der Einzelfallanalyse gewonnenen Ergebnisse weisen auf einen positiven Einfluß des d-Penicillamins bei der Behandlung schizophrener Patienten hin, so wie ihn auch Greiner und Nicolson 1966, Helmchen und Hippius 1967 und Adler et al beschrieben haben.

Wir fanden mit Hilfe des RQ, daß d-Penicillamin bestimmte Symptome wie Kontaktarmut, motorisch erregt und Stimmenhören schneller zum Abklingen bringt als die alleinige Behandlung mit Taxilan und gegebenfalls Elektroschock- und Insulinbehandlung.

Greiner und Nicolson 1966 sahen vor allem eine Besserung bei den negativen Symptomen schizophrener Patienten. Sie wiesen auf eine deutlich Antriebssteigerung bei mit d-Penicillamin behandelten Patienten hin.

Da wir jedoch auch bei dem positiven Symptom Stimmenhören eine schnellere Abnahme in der d-Penicillamingruppe sahen, scheint die Aussage von Greiner und Nicolson 1966, sowie Helmchen und Hippius 1967 und Adler et al, daß sich vor allem negative Symptome unter d-Penicillaminbehandlung bessern würden nicht länger haltbar.

Die bei unserer Studie beobachtete schnellere Abnahme des Symptoms Kontaktarmut in der d-Penicillamingruppe gegenüber der Kontrollgruppe, sowie die bei der Einzelfallanalyse zu Tage tretende Antriebssteige-

rung bestätigt jedoch die Ergebnisse der oben genannten Autoren.
Im besonderen Adler glaubte bei defektschizophrenen Patienten eine Antriebssteigerung zu beobachten.
Wir können und brauchen uns nicht allein auf defektschizophrene Patienten berufen, da wir unsere Patienten auslesefrei in den Versuch nahmen.
Jedoch konnte auch Adler keine statistisch signifikante Aussage machen, die die Wirkung des d-Penicillamins eindeutig bestätigt hätte.
Unsere Doppelblindstudie hat gezeigt, daß bei schizophrenen Patienten durch die Gabe von d-Penicillamin eine schnellere Besserung bei bestimmten Symptomen zu erreichen ist.
Ebenso sahen wir eine Antriebssteigerung bei Patienten unter d-Penicillaminbehandlung.
Diese Ergebnisse lassen bei schizophrenen Patienten einen Versuch mit d-Penicillamin gerechtfertigt erscheinen.
Um jedoch statistisch verwertbare eindeutige Ergebnisse zu erhalten, müßte man über den Rahmen unserer pilot study hinausgehen und die Untersuchung bei einer weit größeren Zahl von Patienten vornehmen, was im Augenblick leichter ist als zu Beginn unserer Arbeit, da ß-ß Dimethylcystein, Metalcaptase inzwischen wesentlich verbilligt auf dem Markt ist.

Zusammenfassung

Wir führten eine Doppelblindstudie zur Prüfung der klinischen Wirksamkeit von d-Penicillamin durch bei 19 Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis, die wir auslesefrei in den Versuch nahmen.

Wir fanden mit Hilfe des Remissionsquotienten sowie einer zusätzlichen deskriptiven Einzelfallanlayse eine Antriebssteigerung bei den Patienten der d-Penicillamingruppe und ein rascheres Abnehmen bestimmter Krankheitssymptome("Kontaktarmut", "Motorisch Erregt" und "Stimmhören"). Im Unterschied zu Greiner und Nicolson 1966 und Helmchen und Hippius 1967 und Adler, die vorwiegend nur eine Besserung bei den negativen Symptomen beobachteten, sahen wir auch eine Besserung bei dem positiven Symptom Stimmhören. Eine statistisch signifikante Aussage über die Wirksamkeit von d-Penicillamin konnten wir nicht treffen, bedingt durch die kleine Fallzahl. Wir glauben unsere Ergebnisse rechtfertigen trotzdem einen Versuch mit d-Penicillamin bei schizophrenen Patienten.

Literatur:

1) ADLER M. MATTKE D. NEDELMANN K. Über die Wirkung des d-Penicillamins bei chronisch Schizophrenen.

2) ANGST J. BATTEGAY R. BENTE D. und andere Über das gemeinsame Vorgehen einer deutschen und schweizerischen Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der Psychiatrischen Dokumentation. (Druck und Verlag Füssli AG Zürich 1967, Band 100 Heft 1)

3) BARON J. B. MOREL P. Komplikationen der Augen und der Haut als Folge einer verlängerten Chlorpromazin Therapie. (Journees dagressologie-Paris 17. - 20. Okt. 1967)

4) BENTE D. ENGELMEIER M.P. HEINRICH K. HIPPIUS, H. SCHMITT W. Methodenkritischer Beitrag zur klinischen Wirksamkeitsprüfung von Psychopharmaka. (Elsevier Publishy Comp. Vol. 3 1964 Amsterdam)

5) BENTE D. ENGELMEIER M. P. HEINRICH K. HIPPIUS H. SCHMITT W. Entwurf eines klinischen Prüfungsprogramms für die psychiatrische Pharmakotherapie. (Berlin 1960, Med. exp. Suppl. ad Vol. 7)

6) BENTE D. ENGELMEIER M. P. HEINRICH K. HIPPIUS H. SCHMITT W. — Zum Wirkungsbild eines Antidepressivmus aus der Dibenzodiazepin-Reihe. (Elsevier Publishy Comp. Amsterdam Vol. 4)

7) BENTE D. ENGELMEIER M. P. HEINRICH K. HIPPIUS H. SCHMITT W. — Zur klinischen Wirkungsanalyse antidepressiver Pharmaka: Ergebnisse mit Amitriptylin. (Drug Res., 14 490-493, 1964)

8) GREINER A. C. NICOLSON G. — Schizophrenia-Melanosis Cause or Side-effect? (The Lancet, 4. Dez. 1965)

9) GREINER A. C. NICOLSON G. and BAKER R. A. — Therapie of Chlorpromazine Melanosis. (The canad. med. Ass. J. 91 636-638 19. Sept. 1964)

10) GREINER A. C. and GEORGE M. D. NICOLSON A. — Pigment Deposition in Viscera Associated with Prolonged Chlorpromazine Therapie. (The canad. med. Ass. J. 91 627-635 19. Sept. 1964)

11) HELMCHEN H. HIPPIUS H. HOFFMANN J. and SELBACH H. — d-Penicillamin in der Schizophrenie-Behandlung. ("Der Nervenarzt" Jahrgang 38, Heft 5, 5. Mai 1967, S. 218-220)

12) HOFFER A. SASKATOON, SASK. and OSMOND H. (England) — The Assocciation between Schizophrenia and two objective Tests. (Canad. med. Ass. J. 87, 641-646 22. September 1962)

13) HOLLISTER LEO E. MOORE M. D. FRAMES F. — Antipyridoxine Effect of d-Penicillamine in Schizophrenic Men. (Americ. J. of Clin. Nutrition Vol. 19. November 1966)

14) KANIG K. BREYER U. — Zur Behandlung schizophrener Psychosen mit d-Penicillamin. Untersuchungen des Kupferstoffwechsels und theoretische Grundlagen. (Advances in Theoretical and Clin. Research. Vol. 2. August 1969)

15) NICOLSON G. A. GREINER A.C.M.C. FARLANE W.J.G. BAKER R. A. — Effect of Penicillamine on Schizophrenic Patients. (The Lancet 344, 12. Februar 1966)

16) SATANOVE A. — Pigmentisierung nach Phenothiazinen. (J. Am. med. Ass. 191 1965, 4 263-268)

17) WERNER T. und WEINMANN H. M. — Zehn Jahre Penicillamin. (18. November 1966, med. Klinik 61)

Herrn Professor Dr. med. W. Schmitt danke ich für die freundliche Überlassung des Themas meiner Dissertationsschrift und die geleistete Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

22. 10. 1944 in Jena/Thür. geboren

Eltern: Dr.med. Gerhard Burgemeister, Kinderarzt

Gudrun Burgemeister geb. Pfeiffer

Geschwister: 3

wohnhaft: seit Juni 1973 in Kaiserslautern

Schulische Ausbildung:

Grundschule in Jena	1951-- 1954
Grundschule in Berlin	1954 - 1959
Oberschule in Berlin	1959 - 1963
Abitur	Juli 1963

Hochschulausbildung:

Medizin 1. an der Humboldt-Universität Berlin	WS 64 - SS 66
Vorphysikum	7.7.1965
2. an der Universität des Saarlandes	WS 66 - SS 70
Physikum	10. 10. 1967
Staatsexamen	16. 12. 1970